

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—188880

⑬ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 昭和58年(1983)11月4日
C 07 D 405/04		8214—4C	
A 61 K 31/40	ABU	6408—4C	発明の数 5
31/445	ABU	6675—4C	審査請求 未請求
/(C 07 D 405/04		—	
311/00		7169—4C	
207/00 )		7242—4C ※	(全 12 頁)

⑮ ベンゾピラン誘導体、その製法及びそれを含む製薬組成物

⑯ 特 願 昭58—61516

⑰ 出 願 昭58(1983)4月7日

優先権主張 ⑱ 1982年4月8日 ⑲ イギリス (GB) ⑳ 10490

㉑ 発 明 者 ジョン・モリス・エバンス  
イギリス国エセックス州ロイド  
ン・オールド・ハウスレーン・

カータ (番地なし)

㉒ 出 願 人 ビーチヤム・グループ・ピーエルシー

イギリス国ミドルセックス州ブレントフォード・グレートウエストロード・ビーチヤムハウス (番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 秋沢政光 外1名  
最終頁に続く

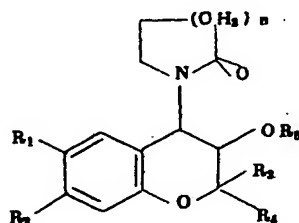
明細書の浄書(内容に変更なし)  
明 細 書

1. 発明の名称

ベンゾピラン誘導体、その製法及びそれを含む製薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 式 (I)



(I)

(式中 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の一つはニトロ、シアノ又は O<sub>1</sub>—、アルキルカルボニル基であつて他の一つはメトキシ基であるか又は1個又は2個の O<sub>1</sub>—、アルキルにより又は O<sub>1</sub>—、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基であり；R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> の一つは水素又は O<sub>1</sub>—、アルキル基であつて他の

一つは O<sub>1</sub>—、アルキル基であるか、又は R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> はそれらが結合している炭素原子と一緒になつて O<sub>1</sub>—、スピロアルキル基であり；R<sub>5</sub> は水素、O<sub>1</sub>—、アルキル又は O<sub>1</sub>—、アシル基であり；n は1又は2であり；しかもラクタム基は OR<sub>5</sub> 基に対してトランスである)の化合物又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の他の一つがアミノであるとき、その製薬上許容しうる塩。

(2) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の一つがニトロ又はシアノ基である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の他の一つが1個又は2個の O<sub>1</sub>—、アルキルにより又は O<sub>1</sub>—、アルカノイル基により置換されていてもよいアミノ基である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

(4) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の他の一つがアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ又はアセチルアミノである特許請求の範囲第(3)項記載の化合物。

(5) R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> が両者とも O<sub>1</sub>—、アルキルである特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれか一つの項記載の化合物。

(6)  $R_5$  が水系である特許請求の範囲第(1)～(5)項のいずれか一つの項記載の化合物。

(7) 6-アセトアミド-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール；又は6-アミノ-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール又はその製薬上許容しうる塩。

(8) 6-ニトロ-7-アセトアミド-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール；又は6-ニトロ-7-アミノ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-

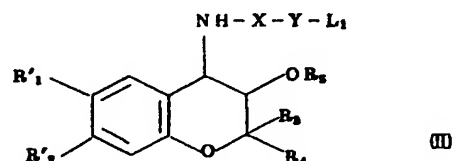
であり、X及びYの一つがOであつて他が $(OH)_2$ であり、 $\square$ は前述の通りであり、 $L_1$ は脱離性基であり、置換されたアミノ基は $OR_5$ 基に対してトランスである)の化合物又はその金属塩を塩化させ； $R_1'$ 及び $R_2'$ の一つがニトロ、シアノ又は $O_1$ 、アルキルカルボニルに変換されうる基又は原子であるときは、それらの基又は原子をニトロ、シアノ又は $O_1$ 、アルキルカルボニルに変換させ； $R_1'$ 及び $R_2'$ の他の一つがメトキシ基に又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基に変換されうる基又は原子であるときは、それらの基又は原子をメトキシ基に又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基に変換させ； $R_1$ 又は $R_2$ を他の $R_1$ 又は $R_2$ にそれぞれ変換してもよく； $R_5$ が水系であるときそれを $O_1$ 、アルキル又は $O_1$ 、アシル基に変換してもよく；そして $R_1$ 及び $R_2$ の一つがアミノ基であるとき製薬上許容しうる塩を形成してもよい特許

3-オール又はその製薬上許容しうる塩。

(9) それが実質的に純粋な形である特許請求の範囲第(1)～(8)項のいずれか一つの項記載の化合物。

00 合成的に作られる特許請求の範囲第(1)～(9)項のいずれか一つの項記載の化合物。

01 式(III)



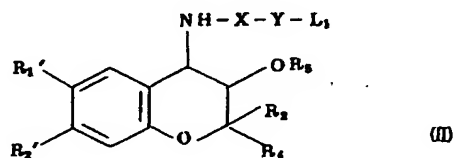
(式中 $R_1'$ 及び $R_2'$ の一つがニトロ、シアノ又は $O_1$ 、アルキルカルボニル基又はそれらに変換されうる基又は原子であつて他の一つがメトキシ基であるか又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基であるか又はそれらに変換されうる基又は原子であり、 $R_5$ 乃至 $R_4$ は前述の通り

請求の範囲第(1)～(9)項のいずれか一つの項記載の式(I)の化合物の製法。

02 特許請求の範囲第(1)～00項のいずれか一つの項記載の式(I)の化合物及び製薬上許容しうる担体よりなる製薬組成物。

03 高血圧症の治療に用いられる特許請求の範囲第(1)～00項のいずれか一つの項記載の式(I)の化合物；又は特許請求の範囲第(1)～00項のいずれか一つの項記載の式(I)の化合物の抗高血圧症に有効な量を被病した哺乳動物に投与することよりなる人間を含む哺乳動物の高血圧症を治療する方法。

04 式(III)



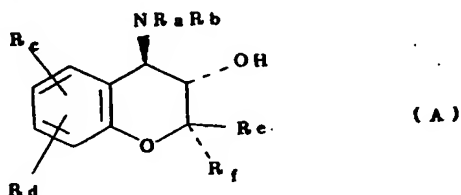
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ は特許請求の範囲第(1)項で規定した通りであり、X及びYの一

つはOであり、そして他が $(OH)_n + 2$ であり、 $n$ は特許請求の範囲第(1)項で規定した通りであり、 $L_1$ は脱離性基であり、置換されたアミノは $OR_5$ 基に対してトランスである)の化合物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、薬理学上の活性を有する新規なベンゾピラン、その製法及びその製造に用いられる中間体、製薬組成物及びその製法、哺乳動物の治療への用途に関する。

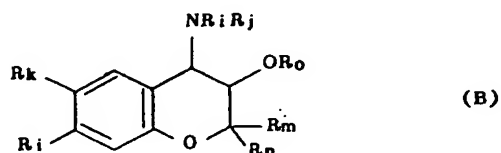
米国特許第4110347号明細書は、式(A)



(式中、 $R_a$ は水素原子であるか又はヒドロキシル又は $O$ - $C_1-6$ アルコキシルにより置換されていてもよい $C_1-6$ 炭化水素基であり、 $R_b$ は水素原子又は $O$ - $C_1-6$ アルキルであるか、又は $NR_aR_b$ は1

圧低下活性を有する化合物を開示している。

ヨーロッパ特許公開第28449号明細書は、式(B)



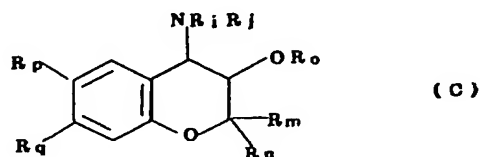
(式中 $R_n$ は水素又は低級アルキルであり、 $R_m$ は水素又は低級アルキルであり、 $R_o$ は水素又は低級アルキルであり、 $R_i$ は水素又は低級アルキルであり、 $R_j$ は低級アルキル又は置換されたアルキルであるか又は $R_i$ 及び $R_j$ は結合してそれらが結合している窒素原子と一緒に一つで酸素又は硫黄原子を含んでいてもよい5-, 6-又は7-員環を形成し、 $R_k$ は電子求引基であり、 $R_l$ は電子供与基であり、 $NR_iR_j$ 及び $OR_o$ 部分はト

個又は2個のメチルにより置換されていてもよい3~8員の複素環式基であり、 $R_c$ は水素又はハロゲン原子又は $C_1-6$ アルキル、 $C_2-6$ アルケニル、 $C_1-6$ アルコキシ、 $C_2-6$ アルケノキシ、 $C_1-6$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1-6$ アルキルアミノ、 $C_1-6$ ジアルキルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $C_2-7$ アシルアミノ、 $C_1-6$ アルコキシスルホニルアミノ、カルボキシ、ニトリル又は $AOR_g$ 、 $ASR_g$ 、 $ASO_2R_g$ 、 $ANHR_g$ 、 $ANR_gCOR_h$ 、 $ANR_gSO_2R_h$ 又は $ANR_gCO_2R_h$ (式中、 $A$ は炭素数1~4のアルキレンであり、 $R_g$ は炭素数1~4のアルキルであり、 $R_h$ は炭素数1~4のアルキルである)であり、 $R_d$ は水素又はハロゲン又はメチル又はメトキシであるか、又は $R_c$ は $R_d$ と一緒に一つで

$-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-NH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$ を形成し、 $R_e$ は水素又は $C_1-6$ アルキル又はフェニルであり、 $R_f$ は水素又は $C_1-6$ アルキル又はフェニルである)の化合物及びその酸付加塩である血

圧低下活性を有する化合物を開示している。

ヨーロッパ特許公開第28064号明細書は、式(C)

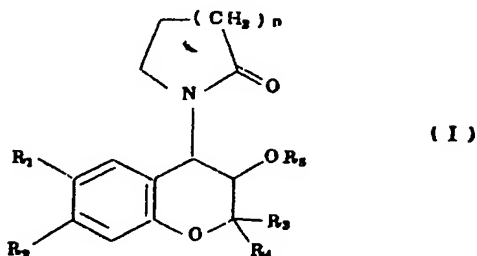


(式中、 $R_n$ 、 $R_m$ 、 $R_o$ 、 $R_i$ 及び $R_j$ は式(B)で規定した通りであり、 $R_p$ は電子供与基であり、 $R_q$ は電子求引基であり、 $NR_iR_j$ 及び $OR_o$ 部分はトランスである)の化合物及びその塩及びプロドラッグである、希望しない心臓性の効果が低いレベルの血圧低下活性を有する化合物を開示している。

4-位でベンゾピランを置換する窒素含有環中のオキシ基の存在により、そして6-及び7-位のそれぞれの置換基の存在により特徴づけられる

構造的に異つた群のベンゾピランが見い出された。その上、このようなベンゾピランは、血圧低下低下活性をもつことが判つた。

従つて、本発明は式(I)



(式中R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の一方はニトロ、シアノ又はO<sub>1</sub>、アルキルカルボニルであつて他の一方はメトキシ基であるか又は1個又は2個のO<sub>1</sub>、アルキルにより又はO<sub>1</sub>、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基であり、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>の一方は水素又はO<sub>1</sub>、アルキルであつて他の一方はO<sub>1</sub>、アルキルであるか、又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は

R<sub>3</sub>がO<sub>1</sub>、アルキルのとき、その好ましい例はメチル、エチル及びn-プロピルを含み、その中でメチルが最も好ましい。R<sub>4</sub>がO<sub>1</sub>、アシルのとき、好ましい基は未置換のカルボキシルアシル例えば脂肪族アシル又はベンゾイルである。しかし、R<sub>4</sub>は好ましくは水素である。

式(I)の化合物は実質的に純粋な形であるのが好ましい。

本発明は、合成的に作られる式(I)の化合物を包含する。

式(I)の化合物は不斉中心を有し、それ故光学的に活性な形で存在する。本発明は個々のそのような形のすべてそしてそれらの混合物を包含する。

式(I)の化合物の特別な例は、次のものを含む。

6-アセトアミド-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール、6-アミノ-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラ

それらが結合している炭素原子と一緒になつてO<sub>2</sub>、スピロアルキルであり、R<sub>5</sub>は水素、O<sub>1</sub>、アルキル又はO<sub>1</sub>、アシルであり、nは1又は2であり、ラクタム基はOR<sub>5</sub>基に対してトランスである)の化合物又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の他の一つがアミノであるとき、その製薬上許容しうる塩を提供する。

好ましくはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の一方はニトロ又はシアノである。

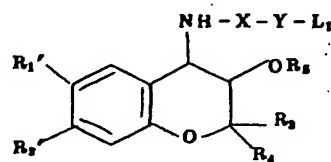
好ましくはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の他の一つは1個又は2個のO<sub>1</sub>、アルキルにより又はO<sub>1</sub>、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノである。特に、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の他の一つは、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ又はアセチルアミノである。

最も好ましくはR<sub>1</sub>はニトロ又はシアノであり、R<sub>2</sub>はアミノである。

好ましくはR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はともにO<sub>1</sub>、アルキルである。特に、それらは両方ともメチル又はエチル、好ましくは両方ともメチルである。

3-オール又はその製薬上許容しうる塩、6-ニトロ-7-アセトアミド-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール、6-ニトロ-7-アミノ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール又はその製薬上許容しうる塩、又は6-シアノ-7-アミノ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール又はその製薬上許容しうる塩。

本発明は、又式(II)



(式中R<sub>1</sub>'及びR<sub>2</sub>'の一方がニトロ、シアノ又は

$O_1$ 、アルキルカルボニル又はそれらに変換されうる基又は原子であつて他の一つがメトキシ基であるか又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基であるか又はそれらに変換されうる基又は原子であり、 $R_1$ 乃至 $R_3$ は前記同様であり、 $X$ 及び $Y$ の一つが $CO$ であつて他が $(OH_2)_{n+2}$ であり、 $n$ は前記同様であり、 $L_1$ は脱離基であり、置換されたアミノが $OR_3$ 基に対してトランスである)の化合物又はその金属塩を環化させ;  
 $R_1'$ 及び $R_2'$ の一つがニトロ、シアノ又は $O_1$ 、アルキルカルボニルに変換されうる基又は原子であるときは、それらの基又は原子をニトロ、シアノ又は $O_1$ 、アルキルカルボニルに変換させ;  
 $R_1'$ 及び $R_2'$ の他の一つがメトキシ基であるか又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基に変換されうる基又は原子であるとき、それらの基又は原子をメトキシ基であるか又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノ

しくは不活性溶媒例えばキシレン又はトルエン中で還流下式(II)の化合物を加熱することにより行われる。

式(II)の金属塩が用いられるとき、ナトリウム塩が好ましい。しかし、特に脱離の副反応がそれにより避けられるので、金属塩を少しも用いないのが、大変好ましい。

ニトロ、シアノ又は $O_1$ 、アルキルカルボニルに変換しうる基又は原子の例は、一般に芳香族化学の技術において知られている。例えば、水素原子はニトロ化によりニトロに変換され、 $R_1'$ 及び $R_2'$ の他の一つが $O_2$ 、アルカノイルにより置換されたアミノのとき特に有用な変換である。他の例は、酸化によりアセチルに変換しうる $\alpha$ -ヒドロキシメチルである。

メトキシ基又は1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルにより置換されていてもよいアミノ基に変換しうる基又は原子の例は、又一般に芳香族化学の技術において知られている。例えば、ヒドロキンはメチル化によりメト

イルにより置換されていてもよいアミノ基に変換し;  
 $R_1$ 又は $R_2$ を他の $R_1$ 又は $R_2$ にそれぞれ変換してもよく;  
 $R_3$ が水素であるときそれを $O_1$ 、アルキル又は $O_2$ 、アシルに変換してもよく;  
 そして $R_1$ 及び $R_2$ の一つがアミノであるとき、製薬上許容しうる塩を形成してもよいことよりなる式(II)の化合物の製法を提供する。

好ましくは $X$ は $CO$ であり、 $Y$ は $(OH_2)_{n+2}$ (式中、 $n$ は前記同様である)である。

脱離基( $L_1$ )は第二級アミノ求核基により置換されうる基である。 $X$ が $CO$ でありそして $Y$ が $(OH_2)_{n+2}$ であるとき、このような脱離基の好ましい例は塩素である。一方、 $X$ が $(OH_2)_{n+2}$ であつて $Y$ が $CO$ のとき、このような脱離基の例はヒドロキシそして好ましくは $O_1$ 、アルコキシ例えばエトキシを含む。

$X$ が $CO$ であつて $Y$ が $(OH_2)_{n+2}$ のとき、環化は好ましくは塩基例えば炭酸カリウムの存在下溶媒例えばアセトン中で行われる。一方、 $X$ が $(OH_2)_{n+2}$ であつて $Y$ が $CO$ のとき、環化は好

キシに変換され、ハロゲンはアミノ化によりアミノに変換され、 $R_1'$ 及び $R_2'$ の一つがシアノであるとき特に有用な変換である。

$R_1$ 又は $R_2$ をそれぞれ他の $R_1$ 又は $R_2$ に変換してもよい例は、アミノを1個又は2個の $O_1$ 、アルキルにより又は $O_2$ 、アルカノイルに置換されたアミノに変換してもよく、そして $O_2$ 、アルカノイルにより置換されたアミノをアミノに変換してもよい。

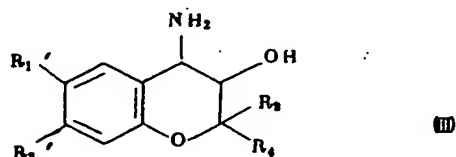
このような変換は、すべて一般に、関係のある技術書に述べられている。

$R_3$ が水素の場合、それを $O_1$ 、アルキルに変換してもよい方法は、好ましくは $O_1$ 、ハロゲン化物を用いて行われ、その反応は塩基例えばカリウム $t$ -ブトキシドの存在下不活性溶媒例えばトルエン中で行われる。

$R_3$ が水素のとき、それを $O_2$ 、アシルに変換してもよい方法は好ましくは縮合促進剤例えばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下非ヒドロキシ性溶媒中で行われる。

$R_1$  及び  $R_2$  の他の一つがアミノのとき、製薬上許容しうる塩を形成してもよい方法は任意の通常のやり方に従つて行われる。

X が CO であり Y が  $(OH)_n$  である式(III)の化合物は、式(IV)



(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は前記同様であり、アミノはヒドロキシに対してトランスである)の化合物と式(V)



(式中、X、Y 及び  $L_1$  は前記同様であり、 $L_2$  は脱離基である)の化合物とを反応させることにより作られる。

脱離基( $L_2$ )は第一級アミノ求核基により置換

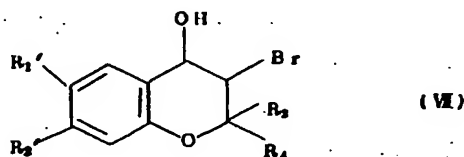
又はその塩とを反応させることにより作られる。

式(V)の化合物と式(IV)の化合物との反応は、好ましくは溶媒例えばメタノール又はエタノール中で行われる。

$L_1$  がヒドロキシのとき、反応は好ましくは水性重炭酸ナトリウムの存在下濃縮するエタノール中で行われる。 $L_1$  が  $O_1-4$  アルコキシのとき、式(IV)の化合物は、好ましくは塩の形であり、そして反応は好ましくはエタノール中の水酸化ナトリウムの存在下で行われる。

或る条件下では、式(IV)の得られた化合物は、自然に環化して、式(VI)の化合物を生ずる。

式(V)の化合物は、式(VI)

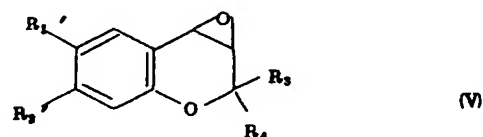


(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は前記同様であり、

されうる基である。このような基の好ましい例はハロゲン例えば塩素及び臭素を含む。

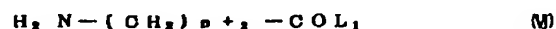
反応は、好ましくは水性塩基例えば水性水酸化ナトリウムの存在下溶媒例えばクロロホルム又は塩化メチレン中で行われる。

式(III)の化合物は、式(V)



(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は前記同様である)の化合物とエタノール性水酸化アンモニウム溶液とを反応させることにより作られる。

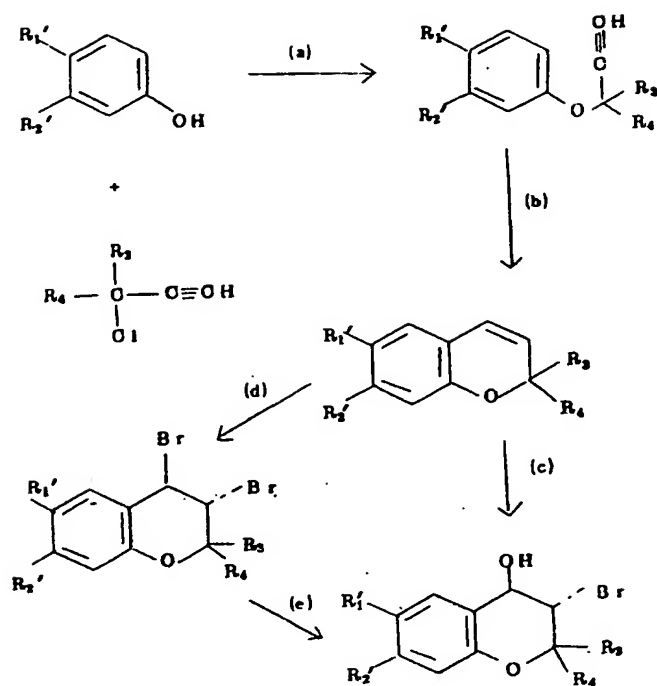
X が  $(OH)_n$  であり Y が CO である式(III)の化合物は、前述の式(V)の化合物と式(VI)



(式中、n 及び  $L_1$  は前記同様である)の化合物

ヒドロキシは臭素に対してトランスである。)の化合物と塩基例えば水酸化カリウムとをエーテル又は水性ジオキサン中で反応させることにより好ましくはその場で作られる。

式(IV)の化合物は公知でありそして適切な公知の方法により例えば上述の米国特許及びヨーロッパ特許に記載された方法により作られる。図面的には、このような方法は次の通りである。



- (a) 室温：メタノール中のNaOH/40%ベンジルトリメチル。アンモニウム ヒドロキシド。  
 (b) O-ジクロロベンゼン中の加熱。  
 (c) N-プロモサクシニミド/ジメチルスルホキシド/水。  
 (d) 四塩化炭素中の臭素。  
 (e) アセトン/水。

上述の方法は、環の形成に利用しうる2箇所の部位のため、反応(b)中、化合物の混合物を生成する。それ故、反応(c)又は(d)の前に、クロマトグラフィなどにより任意の望まない化合物を除去するのが賢明である。

前述の如く、式(I)の化合物は、光学的に活性な形で存在し、本発明方法はこのような形の混合物を生成する。個々の異性体は、キラル相例えばキラルカルバメートを用いるクロマトグラフィにより互に分離される。

式(I)の化合物は実質的に純粋な形で単離されるのが好ましい。

式(II)の中間体は、新規でありそして本発明の一

部を要す。

式(II)及び(III)の中間体は公知であり、又は公知の化合物の製造に似たやり方で作られる。

前述の如く、式(I)の化合物は、血圧低下活性を有することが見出された。それ故、それらは、高血圧症の治療に有用である。

本発明は、又本発明の化合物と製薬上許容しうる担体とよりなる製薬組成物を提供する。特に、本発明は、抗高血圧に有効な量の本発明の化合物と製薬上許容しうる担体とよりなる、抗高血圧の製薬組成物を提供する。

本組成物は、好ましくは経口投与用に作られる。しかし、それらは他の態様の投与用、例えば心臓疾患にかかっている患者用の非経口投与に作られる。

投与を一定に行うために、本発明の組成物を単位投与の形にするのが好ましい。適当な単位投与の形は錠剤、カプセル及び袋の中の粉末又はパイアルを含む。このような単位投与の形は本発明の化合物の1~1000mgを含み、そしてより普通に

は2~500mg例えば5~250mg例えば6, 10, 15又は200mgを含む。このような組成物は、毎日の投与量が70kgの成人に対して5~200mgそしてさらに10~100mgであるようなやり方で、1日1~6回さらに普通には1日2~4回投与される。

本発明の組成物は、通常の助剤例えば充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、香料などともに処方される。それらは、通常のやり方例えば公知の抗高血圧剤、利尿剤及びβ-ブロッカーに用いられているのと同様なやり方で処方される。

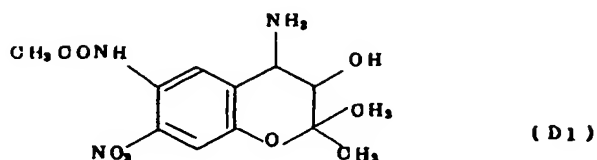
本発明はさらに高血圧症の治療に用いられる本発明の化合物を提供する。

本発明は又抗高血圧に有効な量の本発明の化合物又は製薬組成物を被病している哺乳動物に投与することによりなる人間を含む哺乳動物の高血圧症を治療する方法を提供する。

下記の参考例は中間体の製造に関し、下記の実施例は式(I)の化合物の製造に関する。

参考例1

6-アセトアミド-トランス-4-アミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール



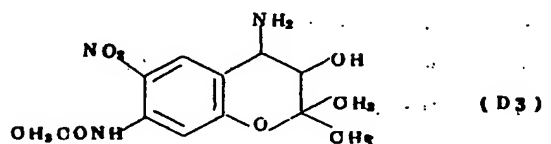
6-アセトアミド-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b]ピラン(1.0g, その製法はヨーロッパ特許第28064号に述べられている)を無水エタノール(150ml)に溶解し、冷却しつつ3時間アンモニアにより飽和した。反応混合物を5日間室温で攪拌し、蒸発した。粗残渣をクロマトロン(80%酢酸エチル・ペンタンから20%メタノール・酢酸エチルにグラジエントする溶離)で精製して表題化合物(410mg)を得た。少割合を塩酸塩に変換し、エタノール・ジエ

をさらに0.5時間攪拌した。層を分離し、水層をクロロホルムにより抽出した。クロロホルム抽出物を合せ、水及び食塩水により洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。伊過し蒸発すると黄色固体(310mg)として表題化合物を得た。少割合をペンタン・酢酸エチルから再結晶して融点178-180℃の黄色結晶を得た。

$C_{17}H_{19}N_2O_6$ としてC, 51.07; H, 5.55; N, 10.51; O, 8.87。実測値: C, 50.51; H, 5.41; N, 9.12; O, 8.73%。

#### 参考例3

7-アセトアミド-トランス-4-アミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールの製造



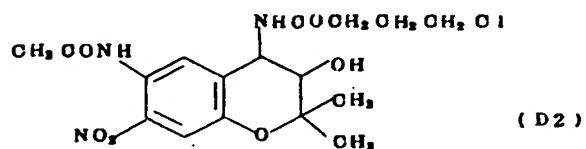
チルエーテルより再結晶した。

融点258-261℃。

$C_{17}H_{19}N_2O_6$ としてC, 47.0; H, 5.47; N, 12.66; O, 10.72。実測値: C, 46.92; H, 5.58; N, 12.19; O, 10.74%。

#### 参考例2

6-アセトアミド-トランス-4-(4-クロロブチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールの製造

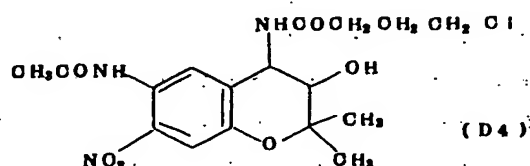


参考例1のアミノアルコール(300mg)及び水酸化ナトリウムペレット(40mg)をクロロホルム(5ml)及び水(5ml)中で攪拌した。塩化クロロブチル(0.12ml)を加え、反応混合物

7-アセトアミド-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b]ピラン(0.76g, ヨーロッパ特許第28,449号記載により作つた)を無水エタノールに溶解し、無水アンモニアにより飽和し、21時間室温で攪拌した。蒸発すると粗混合物を得、それをクロマトロン(ペンタン・酢酸エチルのグラジエントする溶離)により精製し、表題化合物(280mg)を得た。

#### 参考例4

7-アセトアミド-トランス-4-(4-クロロブチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールの製造



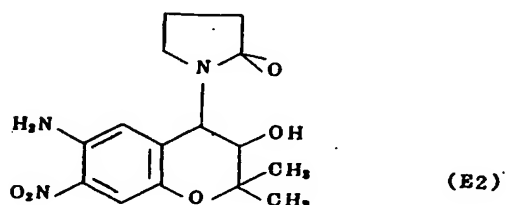


参考例3のアミノアルコール(190mg)及び水酸化ナトリウムペレット(26mg)をクロロホルム(10ml)と水(3.3ml)との混合物中で攪拌した。塩化クロロブチル(91mg)を加え、反応混合物を0.5時間攪拌した。層を分離し、水性層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム抽出物を合わせ、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及び蒸発をして、黄色の固体(210mg)として表題化合物を得た。

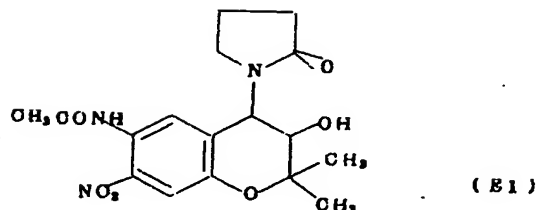
質量分析(電子インパクト)381.1091で $M^+ - H_2O$ 。  $C_{17}H_{21}N_3O_5$ として381.1091。  
実施例1

6-アセトアミド-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オールの製造

(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オールの製造



実施例1の化合物(130mg), 5NHCℓ(5ml)及びエタノール(9ml)を3時間還流下加熱した。冷却後、反応混合物を水により希釈し、希水酸化ナトリウム溶液により塩基性とし、酢酸エチルにより抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤の除去及び蒸発により、赤色の固体(130mg)を得た。酢酸エチル・ペンタンからの再結晶により、赤い煉瓦色の結晶(融点244-245℃)としてニトロアミン(40mg)を得



参考例2の化合物(250mg)炭酸カリウム(2g, 無水)及び灰化カリウム(200mg)を18時間窒素雰囲気中でアセトン(60ml)中で還流下攪拌加熱した。冷却後、反応混合物をろ過蒸発し、クロマトロン(酢酸エチルに20%迄メタノールを徐々に添加)により精製した。粗生成物(120mg)を酢酸エチルから再結晶して融点240-241℃の黄色結晶を得た。  
 $C_{17}H_{21}N_3O_5$ としてC, 56.20; H, 5.83; N, 11.56。実測値: C, 55.77; H, 5.69; N, 11.45%。

実施例2

6-アミノ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-

た。

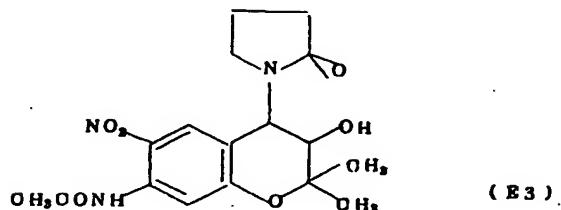
$C_{15}H_{19}N_3O_5$ としてC, 56.07; H, 5.96; N, 13.07。

実測値: C, 56.37; H, 6.29; N, 12.14%。

質量分析(電子インパクト) $M/Z$  321.1330で $M^+$ 。  $C_{15}H_{19}N_3O_5$ として321.1325。

実施例3

7-アセトアミド-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オールの製造



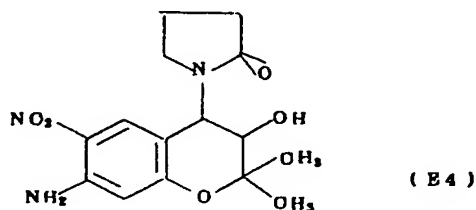
参考例4の化合物(220mg)、炭酸カリウム

(1.76g 無水) 及び沃化カリウム (180mg) をアセトン (53ml) 中で攪拌し、8時間窒素下で還流温度に加熱した。冷却、ろ過及び蒸発後、粗残液をエタノールから再結晶して、融点  $266-268^{\circ}\text{C}$  の黄色結晶として表題化合物 (50mg) を得た。

質量分析 (電子インパクト)  $m/z$  363.1435 で  $M^{+}$ 。  $\text{O}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$  として 363.1430。

#### 実施例 4

6-ニトロ-7-アミノ-3,4-ジヒドロ-トランス-4-(2-ケトピロリジニル)-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール の製造



化合物	投与後の 時間 (時)	収縮期血圧 の変化 (%)	心 拍 数 の変化 (%)
実施例 1			
ラット 6 匹 投与量 3mg/kg P. O.	1	$-14 \pm 3$	$-5 \pm 1$
	2	$-11 \pm 4$	$-8 \pm 3$
最初の血圧	4	$-8 \pm 3$	$-11 \pm 2$
$215 \pm 4 \text{ mmHg}$	6	$-22 *$	$-8$
最初の心拍数	2.4	$-7 \pm 5$	$-11 \pm 4$
$514 \pm 9 \text{ 回/分}$			

\* 6 時間で 4 匹のラットは測定不能の脈を示した。

#### 実施例 2

ラット 6 匹 投与量 1mg/kg P. O.	1	$-14 \pm 4$	$+1 \pm 2$
	2	$-8 \pm 5$	$-2 \pm 2$
最初の血圧	4	*	
$215 \pm 8 \text{ mmHg}$	6	$-25 \pm 6 **$	$-10 \pm 1$
最初の心拍数	2.4	$-8 \pm 6$	$-24 \pm 2$
$512 \pm 11 \text{ 回/分}$			

実施例 2 に述べられたのと同じやり方を用いて表題化合物を実施例 3 の化合物の加水分解により作つた。融点  $310-313^{\circ}\text{C}$  (エタノールからの再結晶)。

#### 薬理学上のデータ

I M Olaxton, M G Palfreyman, R H Poyser, R L Whiting, European Journal of Pharmacology, 37, 179 (1976).

に記載された尾かつ法の変法により収縮期血圧を記録した。W + W Bp レコーダー (モデル 8005) をパルスを示すのに用い、すべての測定前にラットは拘束されるケージに移される前に加熱された環境 ( $33.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ) におかれた。血圧の各測定は、少くとも 6 回の読み取りの平均であつた。自然発生的な高血圧のラット (12-18 週令) (収縮期血圧  $> 170 \text{ mmHg}$ ) を高血圧症とした。

\* 4 時間ですべての 6 匹のラットは測定不能の脈を示した。

\*\* 6 時間で 3 匹のラットは測定不能の脈を示した。

化合物	投与後の 時間 (時)	収縮期血圧 の変化 (%)	心 拍 数 の変化 (%)
実施例 3			
ラット 5 匹 投与量 1mg/kg P. O.	1	$-60 \pm 4 *$	$-5 \pm 3$
	2	$-56 **$	$-12$
最初の血圧	4	***	
$203 \pm 5 \text{ mmHg}$	6	$-51 ****$	$-3$
最初の心拍数	2.4	$+1 \pm 2$	$-6 \pm 5$
$491 \pm 8 \text{ 回/分}$			

\* - \*\*\*\*

1 時間で、ラット 2 匹が測定不能の脈を示した。

2 時間で、ラット 3 匹が測定不能の脈を示した。

4 時間で、すべてのラット 5 匹が測定不能のパルスを示した。

6 時間で、ラット 4 匹が測定不能のパルスを示した。

## 実施例 4

ラット 6 匹	1	- 6 6 ± 1 *	1 ± 5
投与量 0.3 mg/kg	2	- 6 8    **	- 2
P. O			

最初の血圧	4	- 5 1 ***	+ 4
206 ± 6 mmHg	6	****	

最初の心拍数  
24  
483 ± 10 回/分

\* - \*\*\*\*

1 時間で 2 匹のラットが測定不能のパルスを示した。

2 時間で 4 匹のラットが測定不能のパルスを示した。

4 時間で 5 匹のラットが測定不能のパルスを示した。

6 時間ですべてのラットが測定不能のパルスを示した。

代理人 弁理士 秋 沢 政 光

他 1 名

## 第 1 頁の続き

⑤ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 405/04		
311/00		7169-4C
211/00)		7138-4C

⑦発明者 ロビン・エドウィン・バツキン  
ガム

イギリス国ハートフオードシャー  
州ウエル・ウインガーデンシ  
ティ・ネラロード291番

⑦発明者 ケネス・ウイルコックス  
イギリス国エセックス州ハーロ  
ウ・パーソネイジレイズ100番



白 発  
特 許 補 正 書  
特 許 補 正 書

手続補正書

昭和58年5月16日

特許庁 長官 殿



1. 事件の表示  
特 願 昭 58 - 第 61516 号
2. 発明の名称 ベンゾヒラン誘導体、その製法  
及びそれを含む製薬組成物
3. 補正をする者  
事件との関係 出 願 人  
住 所 (居所) イギリス国ミドルセックス州、ブレントフォード、  
グレートウエストロード、ビークヤムハウス(番地なし)  
氏 名 (名称) ビークヤム・グループ・ヒューエルシー
4. 代 理 人  
居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル  
氏 名 (5792) 弁理士 秋 沢 政 光
5. 補正命令の日付 昭和 年 月 日 (発送)  
特許庁通知
6. 補正により増加する発明の数
7. 補正の対象 明 細 書
8. 補正の内容 別紙の通り特許明細書第172号(内容に変更なし)





(金、四)

自 発  
~~特許命令による~~  
~~発明者に代り~~

## 手続補正書

昭和58年5月26日

特開昭58-188880(12)

## 補正の内容

(1) 明細書が24頁末行「式(Ⅲ)」を「式(Ⅱ)」  
に改める。

特許庁長官 殿

### 1. 事件の表示

特願昭58-第61516号

### 2. 発明の名称

ペンゾピラン誘導体、その製法及びそれを含む製薬組成物

### 3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所(居所) イギリス国ミドルセックス州、ブレントフォード、グレート  
ウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

氏名(名称) ビーチャム・グループ・ビーエルシー

### 4. 代理人

居所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

氏名(5792) 代理人 秋沢 政光



### 5. 補正命令の日付 昭和 年 月 日(発送)

拒絶理由通知

### 6. 補正により増加する発明の数 なし

### 7. 補正の対象明細書(発明の詳細な説明)



### 8. 補正の内容 別紙の通り